

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**



19 BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENT- UND  
MARKENAMT

12 Übersetzung der  
europäischen Patentschrift

97 EP 0 616 791 B 1

10 DE 694 19 442 T 2

51 Int. Cl.<sup>6</sup>  
A 61 B 5/00  
A 61 B 5/026

- 21 Deutsches Aktenzeichen: 694 19.442.5  
99 Europäisches Aktenzeichen: 94 302 186.5  
96 Europäischer Anmeldetag: 28. 3. 94  
97 Erstveröffentlichung durch das EPA: 28. 9. 94  
97 Veröffentlichungstag  
der Patenterteilung beim EPA: 14. 7. 99  
47 Veröffentlichungstag im Patentblatt: 28. 10. 99

30 Unionspriorität:  
9215893 26. 03. 93 JP

73 Patentinhaber:  
Hamamatsu Photonics K.K., Hamamatsu, Shizuoka,  
JP

74 Vertreter:  
Patentanwälte Hauck, Graalfs, Wehnert, Döring,  
Siemons, 20354 Hamburg

84 Benannte Vertragsstaaten:  
DE, FR, GB

72 Erfinder:  
Ozaki, Takeo, c/o Hamamatsu Photonics K.K.,  
Shizuoka-ken, JP; Suzuki, Susumu, c/o Hamamatsu  
Photonics K.K., Shizuoka-ken, JP

54 Gerät zur Messung von Blutinformation bei einem Lebewesen

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

DE 694 19 442 T 2

DE 694 19 442 T 2

180599

0 616 791

Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf eine Meßvorrichtung, welche zumindest den Blutstrom, das Sauerstoff-Sättigungsniveau im Blut oder die absolute Häoglobinkonzentration des Blutes in einem lebenden Objekt, in welches eine, für lebende Objekte ungefährliche Flüssigkeit (zum Beispiel eine physiologische Kochsalzlösung) injiziert wurde, mißt.

Die Versorgung verschiedener Organe lebender Objekte mit Blut ist ein essentieller Faktor zur Erhaltung des Lebens lebender Objekte sowie für einen ordnungsgemäßen Ablauf der Lebensvorgänge derselben. Die Versorgung des Gehirnes mit Blut ist von besonderer Wichtigkeit. Die Messung des zerebralen Blutstromes ist für Patienten, bei welchen die Gefahr besteht, daß das Gehirn in einen kritischen Zustand verfällt, eine unentbehrliche Hilfe. Bei einer konventionellen Technik wird eine radioaktive Substanz, wie zum Beispiel radioaktives Xenon, in ein lebendes Objekt als Tracer injiziert. Veränderungen in dem Tracer werden mit Hilfe eines Röntgensensors, welcher am Kopf eines zu Untersuchenden angebracht wird, gemessen. Danach wird der Blutstrom berechnet. Bei einer anderen Technik ist der injizierte Tracer durch einen Pigmentfarbstoff, wie zum Beispiel Cardio-Green, dargestellt. Die Berechnung des Blutstromes wird sodann durch Beobachten des Pigmentfarbstoffstromes entsprechend den Veränderungen der von einer externen Quelle ausgestrahlten Lichtmenge, welche von dem Pigmentfarbstoff absorbiert wird, vorgenommen.

U.S. Patent Nr. 4281645 beschreibt eine Vorrichtung zum Messen von Veränderungen des Blutsauerstoffes und der Blutkonzentration im Gehirn (nicht des zerebralen Blutstromes selbst). Diese Vorrichtung weist nahes Infrarot-(NIR)-Licht als Licht-



- 2 -

quelle auf. Lebendes Gewebe ist gegenüber NIR-Licht verhältnismäßig transparent. Die Vorrichtung sieht ebenfalls einen außerordentlich empfindlichen Sensor, wie zum Beispiel eine Fotovervielfacherröhre, in dem optischen Empfänger vor. Obgleich zuvor lediglich Messungen dünner Körperteile, wie zum Beispiel Fingerspitzen und Ohrläppchen, möglich waren, können mit dieser Vorrichtung Messungen des Kopfes vorgenommen werden. Diese Entgegenhaltung beschreibt die klinische Beobachtung des Kopfes, welche Messungen von Veränderungen der Konzentration von Oxyhämoglobin ( $\text{HbO}_2$ ) und Desoxyhämoglobin (Hb) im Blut des Kopfes möglich macht.

Bei der oben beschriebenen Vorrichtung ergeben sich folgende Probleme. Messungen können nicht mehrmalig vorgenommen werden, da Tracer, wie zum Beispiel Pigmente und radioaktive Materialien, lebenden Objekten gegenüber nicht wünschenswert sind. Ebenso verbieten Länder und Organisationen oftmals das Injizieren dieser Tracer in Personen. Eine Messung des Blutstromes unter Verwendung solcher Tracer ist, obgleich stabiler und präziser als eine andere konventionelle Technik unter Anwendung des Doppler-Effektes, welcher den Blutstrom aus der Wellenlängenverschiebung einer Ultraschallwelle mißt, in einem Krankheitszustand mit Schwierigkeiten verbunden. Obgleich eine Vorrichtung (nachfolgend als NIR-Monitor bezeichnet), welche Veränderungen der Blutkonzentration und des Blutsauerstoffes unter Verwendung von NIR-Licht im Kopf mißt, die relative Veränderung von Oxyhämoglobin ( $\text{HbO}_2$ ) und Desoxyhämoglobin (Hb) mißt, können der absolute Wert und somit direkte Informationen, welche sich auf den wichtigen zerebralen Blutstrom beziehen, nicht erhalten werden.

EP-A-0 502 270 offenbart eine Vorrichtung zum Messen von Blutdaten gemäß dem ersten Teil von Anspruch 1. Die vorliegende Erfindung ist durch die, in dem kenn-

10.06.99

- 3 -

zeichnenden Teil von Anspruch 1 genannten, technischen Merkmale gekennzeichnet.

Unsere frühere EP-A-0 615 723, welche nach dem frühesten Prioritätsdatum dieser Sache veröffentlicht wurde, jedoch ein früheres Prioritätsdatum aufweist, offenbart eine Blutmeßvorrichtung mit Bestahlungsmitteln, um eine zuvor festgelegte Stelle eines Teiles eines lebenden Objektes mit Licht zu bestrahlen; Empfänger zum Empfang von Licht, welches von dem lebenden Objekt zu dem Empfänger geleitet wird; Umwandlungsmitteln zur Umwandlung des empfangenen Lichtes in ein erstes elektrisches Signal; sowie Berechnungsmitteln zur Durchführung eines ersten Berechnungsvorganges bei dem ersten elektrischen Signal, um ein zweites elektrisches Signal auszugeben, welches eine Veränderung der Hämoglobinkonzentration an der zuvor festgelegten Stelle des Teiles des lebenden Objektes, an welcher die Veränderung der Hämoglobinkonzentration durch Injizieren einer blutverdünnenden Flüssigkeit in das lebende Objekt bewirkt wird, darstellt, sowie zur Durchführung eines zweiten Berechnungsvorganges bei dem zweiten elektrischen Signal, um einen Blutstrom, eine absolute Hämoglobinkonzentration und wahlweise einen Oxidationsgrad von Hämoglobin zu berechnen.

Die Vorrichtung gemäß der vorliegenden Erfindung unterscheidet sich von der Vorrichtung gemäß EP-A-0 615 723 dadurch, daß die Berechnungsmittel den Blutstrom an der zuvor festgelegten Stelle des Teiles des lebenden Objektes berechnen, welcher auf der absoluten Hämoglobinkonzentration, die mit Hilfe der Berechnungsmittel berechnet wurde, basiert.

Vorzugsweise berechnen die Berechnungsmittel eine Durchlaufzeit, welche die in das lebende Objekt injizierte, blutverdünnende Flüssigkeit benötigt, um die zuvor

.../4

festgelegte Stelle des Teiles des lebenden Objektes zu passieren, und berechnen dann den auf der berechneten Durchlaufzeit basierenden Blutstrom.

Vorzugsweise geben die Berechnungsmittel ein drittes Signal, welches Veränderungen der Oxyhämoglobinkonzentration darstellt, sowie ein viertes Signal aus, welches Veränderungen der Desoxyhämoglobinkonzentration darstellt. Basierend auf dem dritten bzw. vierten Signal berechnen die Berechnungsmittel zumindest den Blutstrom, den Oxidationsgrad von Hämoglobin oder die absolute Hämoglobinkonzentration.

Die Bestrahlungsmittel bestrahlen die zuvor festgelegte Stelle des Teiles des lebenden Objektes wechselweise mit Licht, welches zumindest zwei Wellenlängentypen aufweist, um das dritte und das vierte Signal zu empfangen. Das von den Bestrahlungsmitteln ausgestrahlte Licht zum Empfang des dritten und vierten Signales weist eine Wellenlänge von 775nm bzw. 825nm auf. Die als blutverdünnende Flüssigkeit verwendete, physiologische Kochsalzlösung weist einen Lichtabsorptionskoeffizienten auf, welcher, im Vergleich zu Lichtabsorptionskoeffizienten von Oxyhämoglobin und Desoxyhämoglobin, unbedeutend ist.

Es wird im folgenden ein spezifisches Ausführungsbeispiel einer Vorrichtung gemäß der Erfindung in Verbindung mit den beigelegten Zeichnungen beschrieben. Es zeigen:

Fig. 1 ein schematisches Blockschaltbild, welches eine Vorrichtung gemäß einem Ausführungsbeispiel der vorliegenden Erfindung darstellt;

Fig. 2 (a) eine grafische Darstellung der Veränderung der Oxyhämoglobinkonzentration;

Fig. 2 (b) eine grafische Darstellung der Veränderung der Desoxyhämoglobinkonzentration;

Fig. 2 (c) eine grafische Darstellung der Veränderung des gesamten Hämoglobinvolumens;

Fig. 3 eine grafische Darstellung der über mehrere Zeiträume gemessenen Veränderungen der Hämoglobinkonzentration;

Fig. 4 (a) und 4 (b) grafische Darstellungen, welche Veränderungen der Volumenkonzentration des gesamten Hämoglobins bzw. Veränderungen der Oxyhämoglobinkonzentration zeigen, um ein Verfahren zur Bestimmung der Durchlaufzeit der in den Blutstrom injizierten, physiologischen Kochsalzlösung zu beschreiben; sowie

Fig. 5 ein Ablaufdiagramm, welches das Vorgehen zur Bestimmung der Durchlaufzeit zeigt.

Fig. 1 zeigt eine schematische, strukturelle Darstellung der Anordnung gemäß einem Ausführungsbeispiel der vorliegenden Erfindung. In Fig. 1 ist eine Lichtquelle 3 über ein Laser-Steuerelement 2 mit einer Zentraleinheit (im folgenden als CPU bezeichnet) 1 verbunden. Von der Lichtquelle 3 wird zwei unterschiedliche aufweisendes Licht abgegeben: Laserlicht 1 mit Wellenlänge  $\lambda_1$  und Laserlicht 2 mit Wellenlänge  $\lambda_2$ . Die Laserlicht-Wellenlänge  $\lambda_1$  beträgt 775nm, die Laserlicht-Wellenlänge  $\lambda_2$  825nm. Basierend auf der Steuerung der CPU 1 werden diese Laserlicht-Wellenlängen abwechselnd abgegeben. Das Laserlicht 1 mit Wellenlänge  $\lambda_1$  und das Laserlicht 2 mit Wellenlänge  $\lambda_2$  dienen zur Messung der Konzentration von Oxyhämoglobin ( $\text{HbO}_2$ ) und Desoxyhämoglobin ( $\text{Hb}$ ).



Am Kopf des zu Untersuchenden wird ein bestrahlungsseitiges Befestigungselement 5A angebracht, um den Kopf 4 des zu Untersuchenden mit Laserlicht, welches von der Lichtquelle 3 abgegeben wird, zu bestrahlen. Das bestrahlungsseitige Befestigungselement 5A trägt die Spitze eines Bündels aus optischen Fasern, um das Laserlicht zu leiten. Ein empfängerseitiges Befestigungselement 5B ist in einem vorgegebenen Abstand (5 bis 6cm) von dem bestrahlungsseitigen Befestigungselement 5A angebracht. Der Abstand zwischen dem bestrahlungsseitigen Befestigungselement und dem empfängerseitigen Befestigungselement 5B stellt die Länge des Lichtweges dar. Das von dem bestrahlungsseitigen Befestigungselement 5B empfangene Laserlicht wird mit Hilfe optischer Fasern zu einer Fotovervielfacherröhre 6 geleitet. Nachdem der Ausgang aus der Fotovervielfacherröhre 6 in einem Analog-Digital-Konverter 7 einer Analog-Digital-Umwandlung unterworfen wurde, wird dieser bei einer vorgegebenen zeitlichen Festlegung in einem Speicher 8 gespeichert. In dem Speicher 8 wird alle 0,5 Sekunden ein Signal gespeichert. Die CPU 1 gibt alle 0,5 Sekunden Veränderungen der Konzentration von Oxyhämoglobin  $\Delta\text{HbO}_2$ , die Veränderung der Konzentration von Desoxyhämoglobin  $\Delta\text{Hb}$  sowie die Veränderung der Konzentration des gesamten Hämoglobins  $\Delta\text{HbT}$  ( $\text{HbT} = \text{HbO}_2 + \text{Hb}$ ) an eine Ausgabevorrichtung 9 aus. In dem Speicher 8 sind zur Durchführung verschiedener Berechnungen und Programme zur Steuerung der CPU 1 erforderliche Parameter gespeichert. Der Startschalter 10 dient dazu, der CPU 1 zu signalisieren, daß mit einer Blutstrom-Messung begonnen wurde.

Das vorliegende Ausführungsbeispiel mißt, unter Verwendung einer physiologischen Kochsalzlösung als Tracer, den absoluten Wert des Sauerstoff-Sättigungsniveaus in dem zerebralen Blutstrom ( $\text{SO}_2$ ) und dem zerebralen Blutstrom (F) sowie die absolute Konzentration des Oxyhämoglobins ( $\text{HbO}_2$ ) und Desoxyhämoglobins (Hb). Bei der als Tracer verwendeten, physiologischen Kochsalzlösung



selbst handelt es sich um Körperflüssigkeit, so daß diese für den menschlichen Körper unschädlich ist. Zum Verdünnen des Blutes können ebenfalls andere Flüssigkeiten als eine physiologische Kochsalzlösung verwendet werden, sofern diese einen Absorptionskoeffizienten aufweisen, welcher, im Vergleich zu diesem von Hämoglobin im Wellenlängenbereich des verwendeten Laserlichtes unbedeutend und, darüber hinaus, die Sicherheit gegenüber lebenden Objekten gewährleistet ist.

#### (1) Messung des Blutstromes

Bei dem zerebralen Blutstrom  $F$  handelt es sich um die Menge Blut, welche während einer Zeiteinheit zum Gehirn fließt. Der Blutstrom kann unter Anwendung der folgenden Formel bestimmt werden:

$$F = V/T, \text{ wobei}$$

$V$  das Blutvolumen in dem Gehirn darstellt; und

$T$  die Zeit darstellt, welche die  $V$ -Blutmenge benötigt, um das Gehirn

zu passieren. Das Blutvolumen in dem Gehirn kann zum Beispiel unter Verwendung eines nahen Infrarot-(NIR)-Monitors gemessen werden. Daher kann der zerebrale Strom ( $F$ ) durch Festlegen der Durchlaufzeit  $T$  bestimmt werden. Bei Messung mit einem NIR-Monitor wird das Blutvolumen im Gehirn in Einheiten von entweder ml/100g Gehirn oder einer Hämoglobinkonzentration in Mikromol/Liter angezeigt. Wird die Durchlaufzeit  $T$  in Sekunden angezeigt, erfolgt die Anzeige des zerebralen Blutstromes in ml/100g Gehirn/Sekunde oder Mikromol/Liter/Sekunde.

Im folgenden wird die Meßmethode der Durchlaufzeit  $T$  beschrieben:

Das Injizieren einer physiologischen Kochsalzlösung in eine Arterie bewirkt eine geringfügige Verdünnung des Teiles des Blutes, in welchen die Lösung injiziert wurde. Der Zustand wird zu Anfang aufrechterhalten, bis das Blut das Gehirn erreicht. Dann passiert das Blut Kapillargefäße und verläßt nach Einstromen in die:

sich dort befindlichen Venen den Kopf. Ein NIR-Monitor wird an dem Kopf angebracht und die Veränderung des Hämoglobins ( $\text{HbO}_2$  und  $\text{Hb}$ ) in dem Gehirn beobachtet. Nach Injizieren mehrerer Zentiliter der physiologischen Kochsalzlösung über einen kurzen Zeitraum werden über eine Dauer von mehreren Sekunden bis zu mehreren zehn Sekunden Veränderungen (Mikromol/Liter) der Hämoglobinkonzentration (Hämoglobinverdünnung) im Kopf beobachtet. Fig. 2 zeigt eine grafische Darstellung der Veränderung der Hämoglobinkonzentration. Fig. 2 (a) stellt die Veränderung der Oxyhämoglobinkonzentration,  $\Delta\text{HbO}_2$ , Fig. 2 (b) die Veränderung der Desoxyhämoglobinkonzentration,  $\Delta\text{Hb}$ , und Fig. 2 (c) die Veränderung des gesamten Hämoglobinvolumens,  $\Delta(\text{HbO}_2 + \text{Hb})$  dar.

Die Durchlaufzeit  $T$ , welche die in eine Arterie injizierte, physiologische Kochsalzlösung benötigt, um eine Meßposition in einem Teil des Gehirnes zu passieren, basiert auf einem Wert, welcher durch Dividieren des Integralwertes  $S$  der Veränderung der Blutkonzentration durch das maximale Volumen  $h$  der Veränderung der Konzentration ( $T = S/h$ ) bestimmt wird. Mit Injizieren der physiologischen Kochsalzlösung in das Blut wird das Blut verdünnt, und die Konzentration des Hämoglobins ( $\text{HbO}_2 + \text{Hb}$ ) nimmt ab. Die Veränderung der Konzentration des Hämoglobins wird in einem vorgegebenen Intervall gemessen, um den gesamten, gemessenen Wert ( $S$ ) und die maximale Höhe der Veränderung der Konzentration ( $h$ ) zu bestimmen, wodurch sich die Durchlaufzeit  $T$  ergibt.

Das Oxyhämoglobin ( $\text{HbO}_2$ ) und das Desoxyhämoglobin ( $\text{Hb}$ ) werden mit der injizierten, physiologischen Kochsalzlösung in demselben Maße verdünnt, wodurch die Form ihrer Konzentrationsveränderungen die gleiche ist. Es ist daher unbedeutend, welche der Kurven von Fig. 2(a) bis 2. (c) verwendet wird; der sich durch Dividieren der Fläche des veränderten Teiles durch die maximale Höhe der Veränderung erge-

bende Wert sieht das gleiche Ergebnis vor (d.h.  $T = S_x/h_x = S_y/h_y = (S_x + S_y) / (h_x + h_y)$ ).

Die Durchlaufzeit T kann ebenfalls aufgrund der grafischen Darstellung bestimmt werden, welche entsteht, wenn der relative Werte der gemessenen Konzentration des Hämoglobins entlang der vertikalen Achse berechnet wird. Das heißt, die Durchlaufzeit T kann ausschließlich aufgrund der Form der Veränderung der Konzentration des Oxyhämoglobins ( $HbO_2$ ) oder des Desoxyhämoglobins (Hb) bestimmt werden.

Eine konkrete Methode zur Bestimmung der Durchlaufzeit T wird unter Bezugnahme auf die Fig. 4 und 5 beschrieben. In dem vorliegenden Ausführungsbeispiel werden sowohl die Veränderungen des Volumens von Oxyhämoglobin ( $HbO_2$ ) als auch die Veränderungen des Volumens von Desoxyhämoglobin (Hb) ermittelt. Die Durchlaufzeit wird aufgrund der Veränderung des Volumens des gesamten Hämoglobins ( $HbT = HbO_2 + Hb$ ) bestimmt. Dieses ist darauf zurückzuführen, daß die Veränderung des Volumens des gesamten Hämoglobins größer als die Veränderung des Volumens von Oxyhämoglobin ( $HbO_2$ ) oder Desoxyhämoglobin (Hb) ist.

Ein Operator drückt den Schalter 10 und injiziert eine zuvor festgelegte Menge der physiologischen Kochsalzlösung in das lebende Objekt. Die CPU 1 empfängt das von dem Startschalter 10 abgegebene Signal und führt die Initialisierung der Parameter k und h in Stufe S1 durch. Danach wird der Zeitpunkt  $T_k$ , zu welchem die Veränderung der Konzentration des gesamten Hämoglobinvolumens  $\Delta HbT$  aufgrund der injizierten, physiologischen Kochsalzlösung abzunehmen beginnt, ermittelt. Die Ermittlung des Zeitpunktes  $T_k$  erfolgt durch Feststellen eines Zeitpunktes, zu welchem die Konzentration "a" Mikromol oder mehr von dem Wert  $\Delta HbT (T_0)$ , welcher, wie aus Fig. 4 (a) (Stufen S2 und S3) ersichtlich, das  $\Delta HbT$ -Niveau bei

Drücken des Startschalters darstellt, zurückgeht. Der Wert "a" wird in Abhängigkeit des in dem zu messenden Signal enthaltenen Rauschumfangs ausgewählt. Im allgemeinen ist es wünschenswert, 1/10 des maximalen Reduktionsniveaus der  $\Delta\text{HbT}$ -Kurve als den Wert "a" zu bestimmen. Nach Ermitteln von  $T_k$  wird die Durchschnittshöhe der  $\Delta\text{HbT}$  von  $T_0$  bis  $T_k-1$  berechnet, um einen Bezugspegel  $[\text{HbT}]_{\text{ave}}$  zu bestimmen. Während die physiologische Kochsalzlösung passiert, weist die  $\Delta\text{HbT}$  nach  $T_k$  einen geringeren Wert als  $[\text{HbT}]_{\text{ave}}$  auf. Der Zeitpunkt  $T_k+h$ , zu welchem diese wieder auf einen höheren Wert als  $[\text{HbT}]_{\text{ave}}$  ansteigt, wird in Stufe S5 ermittelt. Ferner wird der Minimalwert  $\text{HbT}_{\text{min}}$  der  $\Delta\text{HbT}$  in Stufe S7 ermittelt. An dieser Stelle wird die Datenerfassung gestoppt; später werden Berechnungen benötigter Werte durchgeführt.

In Stufe S8 wird zunächst die gesamte Veränderung der Konzentration von  $\text{HbO}_2$  und  $\text{HbT}$  während der Zeit von  $T_k$  bis  $T_k+h$  bestimmt. Das heißt, die Flächen  $\text{SHbT}$  und  $\text{SHbO}_2$  der in den Fig. 4 (a) und 4 (b) dargestellten, schraffierten Flächen werden bestimmt, der Sauerstoff-Sättigungsgrad  $\text{SO}_2$  berechnet und das Ergebnis auf der Ausgabevorrichtung 8 in Stufe S9 angezeigt. Der Sauerstoff-Sättigungswert  $\text{SO}_2$  wird für das Verhältnis zwischen der Gesamthöhe der Veränderung der Konzentration von  $\text{HbO}_2$  und  $\text{HbT}$  verwendet. Danach wird die Durchlaufzeit  $T$  berechnet. Das Ergebnis wird durch die Ausgabevorrichtung 9 in Stufe S10 angezeigt. Die Berechnung der Durchlaufzeit  $T$  basiert auf dem Maximalwert der Veränderung der Konzentration von  $\text{HbT}$  und dem gesamten  $\text{SHbT}$  der Veränderung der Konzentration von  $\text{HbT}$ . Da der maximale Wert der Veränderung der Konzentration von  $\text{HbT}$  die Differenz zwischen dem Bezugspegel  $[\text{HbT}]_{\text{ave}}$  von  $\text{HbT}$ , bestimmt in Stufe S4, und dem Mindestwert  $\text{HbT}_{\text{min}}$  von  $\text{HbT}$ , ermittelt in Stufe S7, darstellt, kann die Durchlaufzeit  $T$  mit Hilfe der folgenden Formel bestimmt werden:

$$T = \text{SHbT} / \{ [\text{HbT}]_{\text{ave}} - \text{HbT}_{\text{min}} \}$$

18.05.99

- 11 -

Hiermit ist der Algorithmus zur Bestimmung der Durchlaufzeit beendet.

Der zerebrale Blutstrom (F) wird mit Hilfe von Berechnungen unter Anwendung der Formel  $F = V/T$ , basierend auf der Durchlaufzeit T, welche sich aus den obigen Berechnungen ergibt, und dem Volumen V (cc/cm<sup>3</sup> oder Mikromol) des zerebralen Blutes, wie separat gemessen, bestimmt. Diese Berechnung wird ebenfalls unter Verwendung der CPU 1 durchgeführt. Die Ergebnisse werden auf der Ausgabevorrichtung 9 angezeigt. Das Verfahren zur Messung des zerebralen Blutvolumens (V) ist in der Ausgabe 1990 von "The Journal for the American Physiological Science Conference", Seite 1086 bis 1091, beschrieben.

(2) Messung des absoluten Wertes der Sauerstoffsättigung (SO<sub>2</sub>) in dem zerebralen Blutstrom

Der absolute Wert der Sauerstoffsättigung (SO<sub>2</sub>) in dem zerebralen Blutstrom wird durch Berechnen des Verhältnisses zwischen SHbT und SHbO<sub>2</sub>, wie in Stufe S9 in Fig. 5 ermittelt, bestimmt. Dieses ist mit dem Verhältnis zwischen dem Umfang der Veränderung entsprechend dem Oxyhämoglobin und dem gesamten Hämoglobin äquivalent. Zum Beispiel wird durch den Maximalwert der Veränderung der Konzentration von Desoxyhämoglobin hy und Oxyhämoglobin hx das Sauerstoff-Sättigungsniveau im zerebralen Blut bestimmt durch die Formel:

$$So_2 = hx / (hx + hy)$$

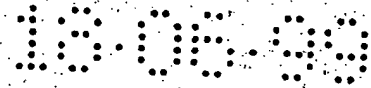
Wie oben beschrieben, werden das Oxyhämoglobin (HbO<sub>2</sub>) und das Desoxyhämoglobin (Hb) zusammen mit der Injektion der physiologischen Kochsalzlösung in demselben Maße verdünnt. Daher sind die Veränderungen in ihren Volumen mit der Konzentration selbst verhältnisgleich. In Fig. 2. (a) bis 2. (c) beträgt das Verhältnis zwischen der Konzentration von HbO<sub>2</sub> und Hb, sofern das Verhältnis zwischen hx

und  $h_y$  drei zu eins beträgt, ebenfalls drei zu eins und der absolute Wert des Sauerstoff-Sättigungsniveaus im Hämoglobin 75%. Für diese Berechnung erforderliche Komponenten sind die Veränderung der Gesamthöhe ( $S_x$ ,  $S_y$ ) der Veränderung der Konzentration von Oxyhämoglobin ( $HbO_2$ ) und Desoxyhämoglobin ( $Hb$ ) oder des Maximalwertes ( $h_x$  und  $h_y$ ) der Veränderung der Konzentration. Daher ist es lediglich die Form der Veränderung, welche bekannt sein muß. Die vertikale Achse in Fig. 2 (a) bis 2 (c) kann den Relativwert der Veränderung der Konzentration darstellen. Das heißt, daß nach Quantifizieren der Veränderung der Konzentration eine Messung ohne Relation auf die Schwachstelle von NIR-Monitoren, d.h. die Notwendigkeit, die seitens des Lichtes zurückgelegte, mittlere Entfernung (optische Weglänge) vorauszusetzen, vorgenommen werden kann.

### (3) Messung der absoluten Konzentration von $HbO_2$ und $Hb$

Durch Messen der Veränderung der Konzentration von Oxyhämoglobin ( $HbO_2$ ) und Desoxyhämoglobin ( $Hb$ ) zu mindestens zwei Zeitpunkten, zu welchen die Hämoglobinkonzentration differiert, kann die absolute Konzentration derselben bestimmt werden.

Wie in Fig. 3 dargestellt, werden die Veränderung der Konzentration von Oxyhämoglobin  $h_{x1}$  und die Veränderung der Konzentration von Desoxyhämoglobin  $h_{y1}$  in der, im Zeitraum A vorgenommenen, ersten Messung des Blutstromes gemessen. Die Veränderung der Konzentration von Oxyhämoglobin  $h_{x2}$  und die Veränderung der Konzentration von Desoxyhämoglobin  $h_{y2}$  werden bei der, im Zeitraum B vorgenommenen, zweiten Blutstrommessung auf die gleiche Weise gemessen. Ferner werden die Unterschiede zwischen den Durchschnittskonzentrationen, welche bei der ersten und zweiten Blutstrommessung sowohl für Oxyhämoglobin als auch Desoxyhämoglobin gemessen werden, bestimmt. Vorausgesetzt, daß die absolute



Konzentration von Oxyhämoglobin und Desoxyhämoglobin während des Zeitraumes A AHbO<sub>2</sub> bzw. AHb ist, kann sich die folgende Gleichung ergeben:

$$\text{AHbO}_2 : \text{AHb} = \text{hx1} : \text{hy1}$$

$$(\text{AHbO}_2 + \Delta\text{HbO}_2) : (\text{AHb} + \Delta\text{Hb}) = \text{hx2} : \text{hy2}$$

Aus obigen Gleichungen kann folgendes bestimmt werden:

$$\text{AHbO}_2 = \left\{ \text{hx1} / (\text{hy2} \times \text{hx1} - \text{hy1} \times \text{hx2}) \right\} \times (\Delta\text{Hb} \times \text{hx2} - \Delta\text{HbO}_2 \times \text{hy2})$$

$$\text{AHb} = \left\{ \text{hy1} / (\text{hy2} \times \text{hx1} - \text{hy1} \times \text{hx2}) \right\} \times (\Delta\text{Hb} \times \text{hx2} - \Delta\text{HbO}_2 \times \text{hy2})$$

Unter Festlegung der durch die obige Methode bestimmten Summe von AHbO<sub>2</sub> und AHb als neues, zerebrales Blutvolumen V kann dieses bei neuen Blutstromberechnungen verwendet werden. Wird zu diesem Zeitpunkt, nach Beendigung der ersten Messung (Ablauf und Berechnung in Fig. 5), die zweite Blutstrommessung durchgeführt, überwacht die CPU 1, in welchem Umfang sich die vorliegenden Daten ( $\Delta\text{HbO}_2(t)$ ,  $\Delta\text{Hb}(t)$ ) gegenüber den Werten für  $[\text{HbO}_2]_{\text{ave} / 1}$ ,  $[\text{Hb}]_{\text{ave} / 1}$ , gemessen in der ersten Messung, verändert haben. Sobald eine zuvor festgelegte Höhe M überschritten wird, erscheint eine Anzeige, und es wird signalisiert, daß eine zweite Messung möglich ist. Die vorgegebene Höhe M wird in der Regel auf etwa 5 Mikromol festgelegt, obgleich diese mit dem in dem gemessenen Wert enthaltenen Rauschmaß variiert. Nach Betrachten dieser Anzeige führt der Operator die zweite Messung (Ablauf und Berechnung in Fig. 5) durch. Die Ergebnisse der zweiten Messung werden durch die CPU 1 errechnet. Die Berechnung bestimmt das zerebrale Blutvolumen V, das heißt, die absolute Konzentration AHbT (Mikromol) des gesamten Hämoglobins aus den Ergebnissen der ersten und zweiten Messung. Der zerebrale Blutstrom wird, basierend auf dem auf diese Weise bestimmten, zerebralen Blutvolumen V, neu berechnet.

13.08.99

- 14 -

Das oben erläuterte Ausführungsbeispiel beschreibt die Bestimmung des zerebralen Blutstromes. Die vorliegende Erfindung ist jedoch nicht darauf beschränkt. Der Blutstrom in anderen Organen als dem Gehirn kann unter Anwendung des gleichen Verfahrens bestimmt werden.

Wie oben beschrieben, wird, gemäß der vorliegenden Erfindung, Körperflüssigkeit (zum Beispiel physiologische Kochsalzlösung) bei absolut unschädlichen Auswirkungen auf lebendes Gewebe zur Verdünnung des Blutes als Tracer verwendet. Daher können Messungen des Blutstromes sicher und mehrmalig durchgeführt werden. Eine Messung des absoluten Wertes der Sauerstoffsättigung im Blut und eine Messung der absoluten Hämoglobinkonzentration, welche beide unter Verwendung konventioneller NIR-Monitore nicht durchführbar waren, sind nun möglich. Da eine Messung des Blutstromes auf dem, durch die Hämoglobinkonzentration angezeigten Blutvolumen basierend möglich ist, stellt dieses Verfahren eine große Hilfe für die klinische Diagnose, im besonderen des Gehirnes, dar.

Die Laserlicht-Wellenlänge  $\lambda_1$  muß nicht exakt 775nm betragen, sondern es kann sich um eine Wellenlänge ungefährer Größe handeln. Ebenso ist es nicht erforderlich, daß die Laserlicht-Wellenlänge  $\lambda_2$  genau 825nm beträgt; auch in diesem Falle kann das Laserlicht eine Wellenlänge annähernder Größe aufweisen.



0616 791

18.05.99

- 15 -

### PATENTANSPRÜCHE

1. Blutmeßvorrichtung mit Bestahlungsmitteln (3), um eine vorher festgelegte Stelle eines Teiles eines lebenden Objektes (4) mit Licht zu bestrahlen; Empfänger (6) zum Empfang von Licht, welches von dem lebenden Objekt (4) zu dem Empfänger (6) geleitet wird; Umwandlungsmitteln (7) zur Umwandlung des empfangenen Lichtes in ein erstes elektrisches Signal; sowie Berechnungsmitteln (1),

dadurch gekennzeichnet, daß die Berechnungsmittel einen ersten Berechnungsvorgang bei dem ersten elektrischen Signal vornehmen, um ein zweites elektrisches Signal auszugeben, welches eine Veränderung der Hämoglobinkonzentration an der vorher festgelegten Stelle des Teiles des lebenden Objektes, an welcher die Veränderung der Hämoglobinkonzentration durch Injizieren einer blutverdünnenden Flüssigkeit in das lebende Objekt bewirkt wird, darstellt, und einen zweiten Berechnungsvorgang bei dem zweiten elektrischen Signal durchführen, um einen Blutstrom, eine absolute Hämoglobinkonzentration und wahlweise einen Oxidationsgrad von Hämoglobin zu berechnen, und daß die Berechnungsmittel (1) den Blutstrom an der vorher festgelegten Stelle des Teiles des lebenden Objektes (4) berechnen, welcher auf der absoluten Hämoglobinkonzentration, die mit Hilfe der Berechnungsmittel berechnet wurde, basiert.

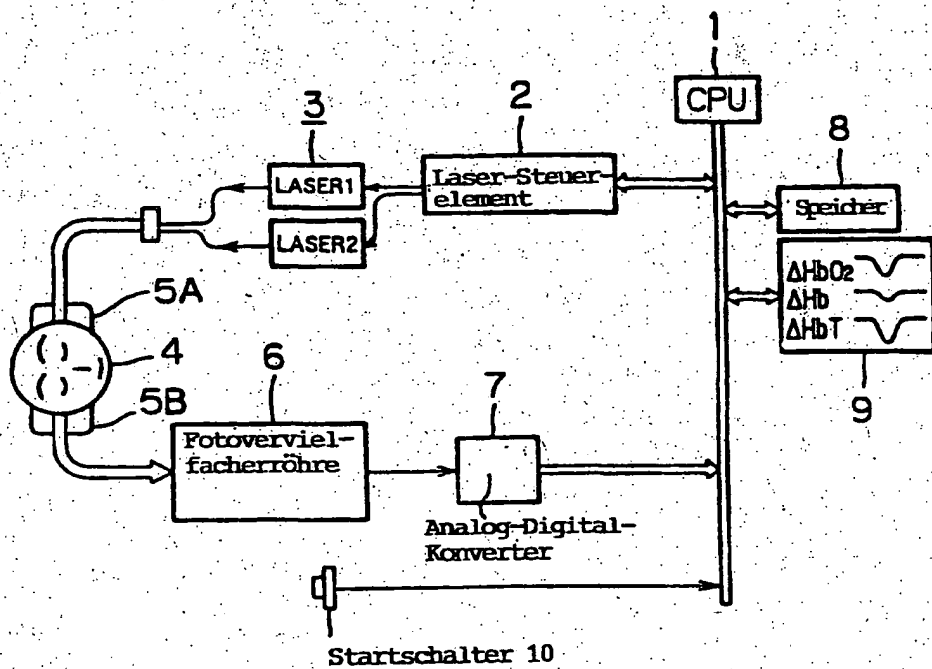
2. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Berechnungsmittel (1) eine Durchlaufzeit berechnen, welche die in das lebende Objekt injizierte, blutverdünnende Flüssigkeit benötigt, um die vorher festgelegte Stelle des Teiles des lebenden Objektes zu passieren, und daß diese den auf der berechneten Durchlaufzeit basierenden Blutstrom berechnen.

3. Vorrichtung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Berechnungsmittel ein drittes Signal ausgeben, welches Veränderungen der Oxyhämoglobinkonzentration darstellt, sowie ein viertes Signal ausgeben, welches Veränderungen der Desoxyhämoglobinkonzentration darstellt, und daß, basierend auf dem dritten bzw. vierten Signal, die Berechnungsmittel (1) den Blutstrom, den Oxidationsgrad von Hämoglobin bzw. die absolute Hämoglobinkonzentration berechnen.
4. Vorrichtung nach einem der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Bestrahlungsmittel (3) die zuvor festgelegte Stelle des Teiles des lebenden Objektes wechselweise mit Licht bestrahlen, welches zumindest zwei Wellenlängentypen aufweist, um das dritte und das vierte Signal zu empfangen.
5. Vorrichtung nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß das von den Bestrahlungsmitteln (3) ausgestrahlte Licht zum Empfang des dritten und vierten Signales eine Wellenlänge von 775nm bzw. 825nm aufweist.
6. Vorrichtung nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß die blutverdünnende Flüssigkeit einen Lichtabsorptionskoeffizienten aufweist, welcher, im Vergleich zu Lichtabsorptionskoeffizienten von Oxyhämoglobin und Desoxyhämoglobin, unbedeutend ist.
7. Vorrichtung nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß die blutverdünnende Flüssigkeit durch eine physiologische Kochsalzlösung dargestellt ist.

0616 741

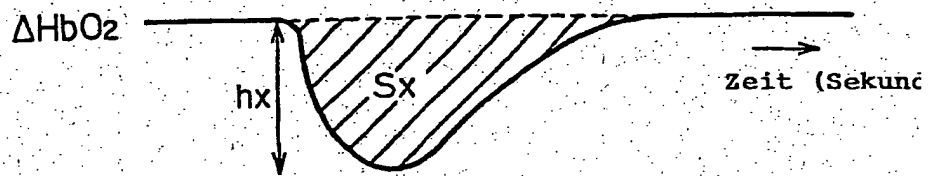
1/5 18.08.88

FIG. 1



2/5 18.05.99

FIG. 2 (a)



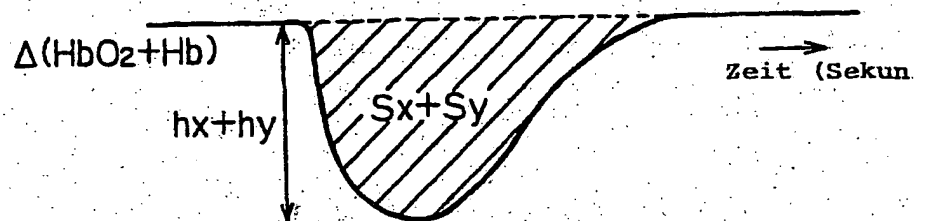
Veränderung der Konzentration von HbO<sub>2</sub> ( $\Delta \text{HbO}_2$ )

FIG. 2 (b)



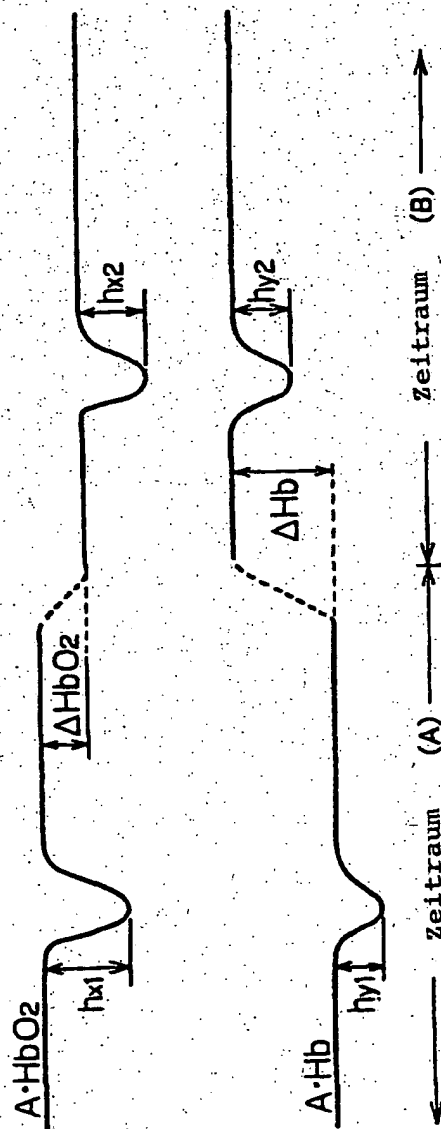
Veränderung der Konzentration von Hb ( $\Delta \text{Hb}$ )

FIG. 2 (c)



Veränderung der Konzentration von ( $\text{HbO}_2 + \text{Hb}$ )

FIG. 3



4/5:18.08.99

FIG. 4 (a)

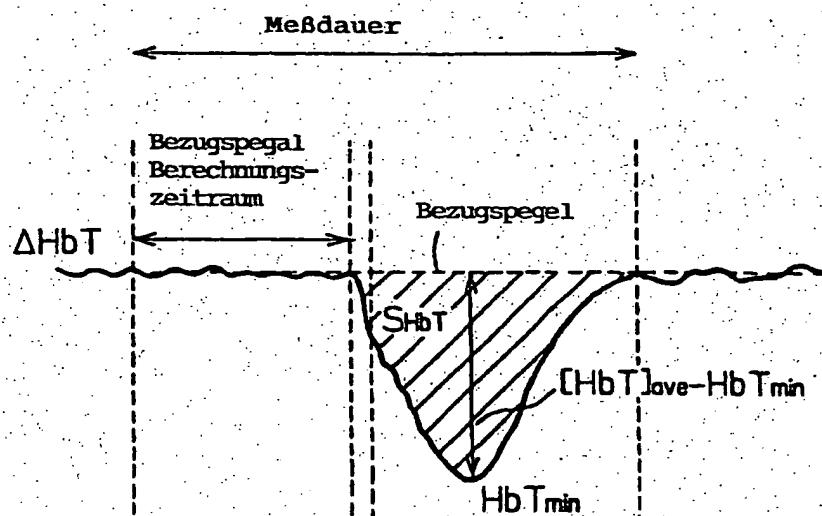
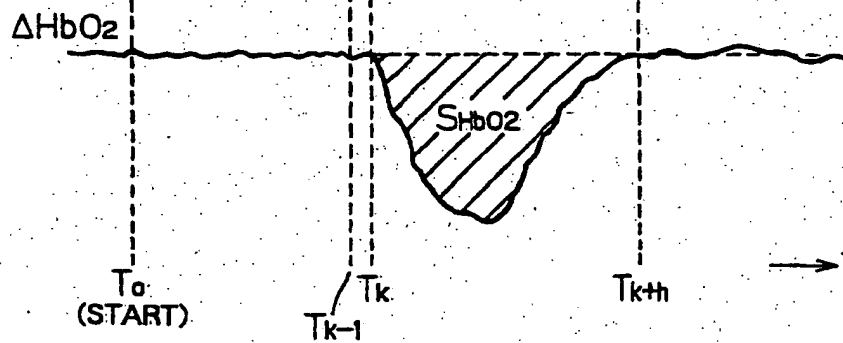


FIG. 4 (b)



5/5: 18.08.99  
FIG. 5

